Aus der Chirurgischen Universitätsklinikzu Freiburg i. Br.
Direktor: Professor Dr. E. Rehn.

Die Wirkung peristaltikerregender Mittel auf den chlorverarmten Dünndarm des Meerschweinchens

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der gesamten Medizin der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Johann-Wolfgang Goethe Universität zu Frankfurt a. M.

vorgelegt von

Malca Cusnir

aus

Braila (Rumänien)

im Februar 1936

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Frankfurt a. M.

Referent: Prof. Dr. Külz
Dekan: Prof. Dr. Gänsslen

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die Wirkung peristaltikerregender Mittel auf den chlorverarmten Dünndarm des Meerschweinchens

Die Tatsache des häufigen Versagens peristaltikerregender Mittel bei atonischen Zuständen des Darmapparates hat zu den mannigfaltigsten experimentellen Untersuchungen Veranlassung gegeben. In den letzten Iahren hat man vielfach besonders die Bedingungen zu erforschen gesucht, welche die besten Voraussetzungen für einen sicheren Erfolg peristaltikerregender Pharmaka darstellen. Die verschiedenen atonischen Zustännde des Darmtraktus zeigen fliessende Übergänge, angefangen von der leichtesten Form der Darmträgheit, der Obstipation, über die gefährlichen postoperativen Darmparesen bis zu den schwersten Graden der Darmatonien bei Peritonitis und Ileus. Die Obstipation wird stets mit physikalisch — diätetischen Massnahmen und auf schnellstem Wege mit dem zahlreichen von den pharmazeutischen Firmen hergestellten Mitteln bekämpft werden können. Auch bei den Darmatonien post operationem lässt sich in den meisten Fällen mit Hilfe der Glycerinspritze oder den üblichen Peristaltika wie Prostigmin, Physostigmin, Acetylcholin, in Verbindung mit der Wärme eines elektrischen Lichtbogens eine normale Darmfunktion erreichen. Dagegen bleiben bei den Atonien, welche als Folge eines Ileus oder einer Peritonitis auftreten, in vielen Fällen alle Bemühumgen den Darm wieder zur normalen Tätigkeit anzuregen ohne jeden Erfolg. Diese Tatsache hat die Kliniker vor die Notwendigkeit gestellt, stets eine besondere Auswahl unter den darmanregenden Mitteln zu treffen. Man suchte besonders eine Erklärung für die Versager, welche die Klinik nur allzuoft erlebt, und hier haben sich zahlreiche Untersucher bemüht, experimentell weiterzukommen.

Im letzten Iahrzehnt wurde von vielen Seiten auf die starke peristaltikanregende Wirkung der hypertonischen Kochsalzspritze autmerksam gemacht und von vielen Chirurgen mit grossem Erfolg angewandt.

Als erster stellte *Reid*[1]) (1801) als Nebenbefund bei Experimenten an Hunden die peristaltische Anregung der Darmträgheit durch intravenöse hypertonische Kochsalzlösung fest. *Prather, Nelson,* und *Bliss jr.*[2]) fanden mittels Anlegung einer Thiry-Vella Fistel bei Hunden, dass die Passage einer Kugel durch den isolierten Darmabschnitt beschleunigt wird durch intravenöse Injek-

tion von 10 ccm 5% iger Kochsalzlösung. *Schnohr*[3]) untersuchte den Einfluss von Injektionen hypertonischer Kochsalzlösungen auf die Darmbewegungen in situ. Er beobachtete die Wirkung sowohl auf den normalen wie auf den gelähmten Darm durch ein in die Bauchwand von Kaninchen eingesetztes Fenster. Die Lähmung wurde durch lange Aethernarkose oder Atropin bewirkt, Der Verfasser erzielte mit 18% NaCL-Lösung intracardial und intravenös in einigen Fällen sofortige peristaltische Kontraktion, die mehrere Stunden anhielt, während er andererseits in mehreren Fällen keinerlei Wirkung sah. *Colombi* und *Sacchi*[4]) zeigten gleichfalls, dass die intravenöse injektion von 10 bis 20 ccm einer 10-20-30%igen NaCL-Lösung bei Hunden von einer bedeutenden Tonuszunahme der Darmmuskulatur und ausgiebigeren Peristaltik gefolgt ist. Dieser Effekt, der nur wenige Minuten anhält, bleibt unbeeinflusst durch intravenöse Atropininjektionen oder dnrch doppelseitige Vagotomie. Mit Einbringen der hypertonischen Lösung direkt auf die Darmschleimhaut, sei es ins Duodenum oder Rectum, konnten länger dauernde, wenn auch schwächere Wirkungen beobachtet werden. Die Verfasser denken an direkte Muskelwirkung. *Kin*[5]) untersuchte an Kaninchen den Einfluss von physiologischen (0,9%) hypo—und hypertonischen Kochsalzlösungen auf die Darmbewegung in situ. Er fand dabei, dass bei Einführung der Lösungen als Klystier in den Dickdarm iso — und hypotonische Loesungen ohne Wirkung auf die Darmbewegung blieben hypertonische (10-15%) dagegen eine Tonussteigerung und Zunahme der Amplitude der Pendelbewegungen bewirkten. Parallele Versuche am Menschen (2 Pat. mit Darmfistel) führten zu analogen Resultaten. Wurden die Kochsalzlösungen aber direkt in den Dünndarm gebracht, so zeigte sich, dass physiologische NaCL-Lösung keinerlei Einfluss zeitigte, hypotonische Lösungen sogar zu einer Hemmung fuehrten. Die Einfuehrung von 2 % NaCL Lösung hatte eine erregende Wirkung auf den Darm, während Lösungen von 3% NaCL-Gehalt und darüber hemmend wirkten und zwar um so stärker, je höher die Konzentration war. *Ochsner, Alton, Gage*, und *Cutting*[6]) empfehlen auf Grund ihrer Untersuchungen an Hunden mit normalen und behinderten Darmbewegungen die Darreichung von 10-15 ccm einer 20% igen Ringerlösung bei adynamischem Ileus. Davon soll nach Angaben der Verfasser 1 ccm pro Minute langsam infundiert werden, um jede Gefahr der Na-Vergiftung zu vermeiden. Bald nach der Infusion soll ein Mastdarmrohr eingeführt werden, und wenn danach keine Entleerung erfolgt, ein Klysma, weil sich häufig der Dünndarm in den Dickdarm ohne Defäkation entleert. Die eventuell grösste Gefahr bei der Infusion hypertonischer NaCL-Lösung wäre in der Erhöhung der Gerinnbarkeit des Blutes gelegen, daher darf die Menge 10-15 ccm nicht übersteigen und nur sehr langsam infundiert werden. In letzter Zeit untersuchte *Ruding*[7]) noch einmal eingehend die Wirkung hypertonischer Salzlösungen auf die Darmbewegungen. Er konnte durch intravenöse Injektion einer 20% NaCL-Lösung eine Tonussteigerung und bei vorher ge-

lähmtem Darm regelmaessige Peristaltik waehrend 20 Minuten erzeugen. Er benutzte die reflektorisch bedingte Darmlaehmung durch peritoneale Reizung oder er erzeugte kuenstlich eine Peritonitis. Andere hypertonische Loesungen, die in molarer Konzentration mit einer 20% igen NaCL-Lösung uebereinstimmten. (NaBr 47%, NaI 52%, NO_3 29%, NaCNS 28%, Na Acet. 40%) riefen eine gleiche Darmbewegung hervor, waehrend eine fast gesaettigte Glukoselösung erst nach 9 ccm eine geringe Wirkung zeigte. Konzentrierte Lösungen von Rohrzucker und Harnstoff hatten die gleiche Wirkung. *Hadden*[8]) dagegen konnte in seinen Versuchen mit Glukoselösung keinen Einfluss auf den gelaehmten Darm feststellen. Die Auffassung von *Ruding*, wie die der meisten anderen Autoren, sieht die Ursache der Darmreaktion in der *Hypertonie* dieser Loesungen und nicht in der Eigenschaft der eingefuehrten Salzmolekuele. Nach der Ansicht von *Constantini* und *Ballarin*[9]), die am Kaninchen mit Celluloid—Bauchdeckenfenster mit intravenösen Injektionen hypertonischer Lösungen von NaCL, KCl, $MgCl_2$, NaBr, NaF, $NaHCO_3$, Na_2HPO_4, $Na_2S_2O_3$, Nn_2SO_4, und $MgSO_4$ peristaltische Bewegungen erzielten, wirken alle diese Salze nicht spezifisch, sondern dadurch, dass die hypertonische Lösung eine rasche Gleichgewichtsstörung des osmotischen Druckes im Blute veranlasst, welch letztere zu einem Reize für die Peristaltik wird. *Castleton*[10]) konnte nur in 3 von 11 Faellen mit intravenoes verabreichten 150-300 ccm einer 10% igen Glukoselösung ein leichtes Ansteigein der Darmbewegung feststellen Dagegen war die Wirkung von 50-200 ccm einer 2,5 bis 10% $NaHCO_3$ - Loesung ausgesprochen aktivierend auf dem Darm

In dem vorliegendén Arbeiten war also die Wirkung von Salzloesungen auf die Peristaltik genau untersucht worden. Aber trotz allem konnte man diese Versuche die meist an normalen oder reflektorisch gehemmten Daermen der verschiedenen Tiere stattfinden, nicht verallgemeinern, Es blieb immer noch die Frage offen, ob sich die Salzloesungen zur Anregung der Darmatonien bei Ileus und bei Peritonitis ebenfalls mit Erfolg oder vielleicht mit groesserem Erfolge als die ueblichen chemischen Mittel verwenden lassen. Man machte also experimentell einen Darm- und Pylorusverschluss. Aufmerksame Beobachter untersuchten auch, ob im Blut nachweisbar Veraenderung auftreten. *Hadden* und *Orr* [8]) machten dabei die bedeutende Entdeckung, das der Chloridgehalt des Blutes beim Ileus regelmaessig stark abnimmt, der Rest- N und die Alkalireservewerte dagegen eine hochgradige Erhoehung erfahren. Auch *Pagliani* [11]) konnte bei kuenstlichem Darmverschluss bei Hunden dieselben Angaben machen. *Binet, Viala* und *Burnstein* [12]) untersuchten den Cl-Gehalt des Blutes bei Laparotomien, Narkose und Hunger. Sie konnten hierbei keine Veraenderung des Cl- Gehaltes finden. Wenn sie aber unter Schonung der Gefaesse den Duenndarm zubanden und das Tier toeteten, stellten sie im Blut und in den Organen eine Chlorope-

nie fest. Niemals konnten sie eine Cl Anhaeufung in bestimmten Organen finden.

Nach Versuchen von *Eggs* [13]) am Hunde mit experimentellem Ileus wird durch eine hinzutretende Peritonitis das charakteristische Bild der Blutreaktionen beim Ileus veraendert im Sinne eines deutlichen Absinkens der Alkali-Reserve, dem erst nach geraumer Zeit eine Erhoehung des Chlorgehaltes folgt.

Das weiteren befasste sich *Eggs* [13]) mit dem bestehenden Zusammenhang zwischen dem veraendertem Blutionenbild bei Ileus und den durch das Ileustoxin bedingten Veraenderungen der Leber und des Pankreas.

Durch die Arbeiten von *Beckmann* [14]) wissen wir, dass normalerweise in der Leber Chlor reteniert wird. Bei der toxisch geschaedigten Leber geht diese Funktion verloren, es kommt auch dort dann zur Hypochloraemie.

Die Folge der toxischen Fettleber und Pankreasnekrose beim Ileus ist nach *Eggs* [13]) der Verlust von Mineralien mit der Galle und den Pankreassekret in den verschlossenen Darm bei mangelnder Rueckresorption und Erbrechen. Das charakteristishe Blutionenbild ist ein Folge des durch das Ileustoxin geschaedigten Mineralstoffwechsels.

Nach allen diesen Untersuchungen war es klar, den durch die aufgehobene Darmresorption und das Erbrechen beim Ileus entstandenen Chlor- und Wasserverlust durch Zufuhr von hypertonischen Nacl-Loesungen zu decken und somit den Krankheitsverlauf guenstig zu beinflussen.

Hadden [8]) konnte die Lebensdauer der Ileuskranken Hunde durch taegliche Injektion von 10% NaCl-Loesungen verlaengern.

Nun hatten die Untesuchungen alle einen Sinn, und die einander wiedersprechenden Befunde konnten ihre Aufklaerung finden. *Ruding* [7]) fand das ausser hypertonischen Kochsalzloesungen auch andere hypertonischen Loesungen (NaBr, NAJ, NaNO. NaCNS, und Na-Acetat) und gesaettigte Glukoseloesungen erhoehte Darmbewegung hervorrufen. *Hadden* [8]) dagegen konnte in seinen Versuchen mit Glukoseloesung keinen Einfluss auf den gelaehmten Darm feststellen. *Ruding*[7]) arbeitete mit der Glukoseloesuug in vivo am *reflektorisch gelaehmtem Darm*, waehrend *Hadden*[8]) den Einfluss der Glukoseloesung auf den *atonischen Darm bei künstlichem Ileus* studierte.

In neuester Zeit haben *Eitel* und *Löser*[15]) den Einfluss der Hypochloraemie auf die Taetigkeit des Darmes untersucht und in dieser Richtung Versuche angestellt. Sie stellten fest, dass die Preistaltik des Darmes in chlorarmer Lösung vollkommen aufhört. Sie versuchten die Lähmung des chlorverarmten Darmes durch Physostigmin oder Prostigmin anzuregen, was ihnen nicht gelang. Sie ziehen deshalb den Schluss, dass der in chlorarmer Lösung liegende Darm durch keine peristaltikanregenden Mittel mehr angeregt werden kann, und deshalb der Chlorersatz bei Darmparesen mit Hypochlorämie die wichtigste Voraussetzung für

die Wirkung aller peristaltikanregenden Mittel darstellt.

Eitel und *Loeser* [15]) untersuchten nur Prostigmin und Physostigminlösungen am chlorverarmten Meerschweinchendünndarm. Von diesen Mitteln wissen wir, dass sie eine spezifisch vergiftende Wirkung auf die Cholinesterase haben, welche die Fähigkeit hat, das von den Nervenendzellen bei der Reizung gebildete Acetylcholin in das 1000 mal weniger wirksame Cholin und Essigsäure zu spalten. Wenn man nach *Le Heux* [17]) eine Darmschlinge in physiologische Ringerlösung legt, so wird nach einiger Zeit ein Stoff in die Nährlösung diffundieren, der auf einen zweiten Darm gebracht, deutlich peristaltikerregende Wirkung hat. Dieser Stoff ist von *Le Heux* [17]) als Cholin erkknnt und von ihm als physiologisches Hormon der Darmbewegung bezeichnet worden. In der letzten Zeit tauchte die Vermutung auf, dass das physiologische Hormon der Darmbewegung, weches von den Zellen des Auerbach'schen Plexus stammen soll, wahrscheinlich der 1000 mal wirksame Ester des Cholins, das Acetylcholin ist. *W. Feldberg* und *H Kwiatkowski* [8]) konnten tatsächlich anhand von mehreren biologischen Methoden den Nachweis führen, dass es sich nach der von *Le Heux* [17]) angegeb nen Methode in der Diffussionflüssigkeit um einen Acetylcholinähnlichen Stoff handelt. Sie konnten jedoch den Stoff nur finden, wenn der Darmflüssigkeit in geringen Mengen Physostigmin zugesetzt war, weil sonst das von der Darmwand gebildete Acetylcholin von der Gewebscholinase des Darmes verseift wird. Acetylcholin wird ausser der leichten Verseifbarkeit durch eine Esterase sehr leicht in einer alkalischen Lösung zerstört. Diese Eigenschaft wird daher sogar zum Nachweis von A etylcholin benutzt. (*Velhagen* jr, [19]) Nun wissen wir, dass sich bei hochgradiger Hypochlorämie das PH des Blutes nach der alkalischen Seite verschiebt, und dann ist der Zustand da, wo Acetylcholin trotz Zufuhr von Physostigmin oder Prostigmin in der Darmwand nicht mehr gebildet werden kann oder sofort nach dem Freiwerden zerfällt und seine physiologisch anregende Wirkung auf den Darm daher nicht mehr asüben kann.

Unsere Aufgabe war, festzustellen, wie andere peristaltikanregende Mittel, (ausser Prostigmin und Physostigmin) die von der Ionenkonzentration des Blutes unabhängig sind, auf den chlorarmen Darm wirken.

Als zweites war zu prüfen, ob und wieviel Acetylcholin von der Darmwand gebildet wird, wenn der Darm in einer chlorarmen Lösung liegt zu welcher Physostigmin in einer Verdünnung 1 : 100.000 zugesetzt war.

Weiter war festzustellen, ob der Darm in angesäuerter chlorarmer Lösung mehr Acetylcholin bildet als in nicht angesäuerter chlorarmer Lösung. Wäre also tatsächlich in der chlorarmen Physostigminlösung weniger Acetylcholin zu finden als in einfacher Physostigmin-Ringerlösung oder in angesäuerter chlorarmer Lösung, dann könnte sich die dämpfende Wirkung des

Physostigmins auf den chlorarmen Darm auch dnrch die bestehende Alkalose bei Hypochlorämie erklären lassen.

Methodik

Die Versuche wurden am Meerschweinchen ausgeführt. Als Material wurden 1 1/2 bis 3 cm. lange isolierte Dünndarmstücke benutzt, welche in körperwarmer Ringerlösung gesäubert und anschliessend in eine auf 37 Grad gehaltene chlorarme Ringerlösung gebracht wurden. Die chlorarme Ringerlösung ist nach den Angaben von *Eitel* und *Loeser* [1]) hergestellt worden, indem das NaCl zu 100 o/o durch das Na_2SO_4 ersetzt wurde. In dieser Lösung, die während der ganzen Zeit mit Sauerstoff versorgt wurde, blieben die Darmstücke 3—5 Stunden liegen. Nach dieser Zeit wurden sie in der gleichen Lösung suspendiert (Anordnung von *Magnus*) und ihre Bewegungen auf ein Kymographion registriert.

Als peristaltikerregende Mittel wurden : Cholin, Acetylcholin, Histamin, Pituglandol, Esmodil, und Doryl der Badflüssigkeit in verschiedenen Konzentrationen zugesetzt und die Schwellengrenze dazu bestimmt. Bei sämtlichen Mitteln wurde darauf geachtet, duss sie vor dem Zusetzen in einem Wasserbad von 37 Grad erwärmt waren.

Zum Nachweis von Acetylcholin wurde die Blutegelmethode, die von *B. Minz* [16]) angegeben worden ist, angewandt.

Die Bildung eines acetylcholinähnlichen Stoffes im chlorarmen Darm

Drei gleich lange Dünndarmstücke wurden in je 100 cm. Lösung nach den Angaben von *Le Heux* [17]) gelegt, welche bei 37 Grad gehalten waren.

Lösung A enthielt 100 ccm. normale Warblüter-Ringerlösung.

Lösung B enthielt chlorarme Lösung, in der das NaCl durch 100 o/o Na_2SO_4 ersetzt war.

Lösung C war von derselben Zusammensetzung wie Lösung B, nur mit dem Unterschied, dass sie durch Essigsäure auf PH=6 angesäuert wurde und nach 2 Stunden wieder auf PH=7,0 mit NaOH zurücktitriert wurde. Dann erst wurden sämtliche Lösungen A, B und C, denen ausserdem Physostigminsulfat (Lösung 1 : 100.000) zugesetzt wurde, am Blutegelmuskel geprüft. Nach 2 1/2 Stunden wurde untersucht, ob und wieviel Acetylcholin von der Darmwand in die Nährflüssigkeit diffundierte. (Methode nach *B. Minz* [16]: siehe Methodik).

Die vorliegende Kurve 1 zeigt die Wirkung von je 5 ccm. Flüssigkeit der Lösung A, B und C. Am meisten kontrahierte sich der Blutegelmuskel auf Lösung C, weniger stark auf Lösung A. Am wenigsten Wirkstoff war in der Lösung B vorhanden. In dieser Lösung wurde die acetylcholinähnliche Substauz

entweder weniger gebildet oder vielleicht durch die leicht alkalische Lösung der Darmnährflüssigkeit allmählich verseift.

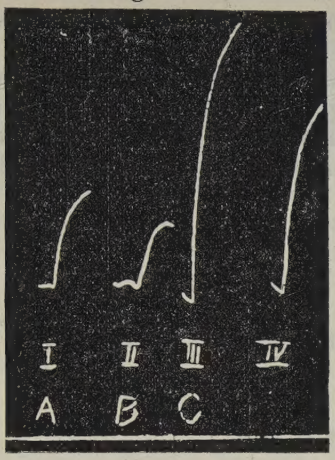

Abbildung 1. Kurve IV zeigt die Wirkung von 0,4 ccm Acetylcholinlösung 1 : 10 Milionen.

In 1 g Darm	Acetylcholin
A	2,8 γ
B	1,1 γ
C	9,4 γ

Cholin

(*Trimethylloxyäthylammoniumhydroxyd*)

Cholin ist ein vaguserregender Stoff. Es konnten 1—3 mg Cholin im Kaninchendünndarm gefunden werden. Nach *Le Heux*, [17]) ist es ein physiologischer Erreger der automatisch-motorischen Auerbach-Ganglien. Es ist ein Bestandteil fast sämtlicher Gewebssäfte und wurde auch bei Darmatonien bei Menschen früher viel angewandt. Jedoch ist Cholin nur in sehr grossen Dosen wirksam und wird durch Atropin gehemmt. Am isolierten Meerschweinchendünndarm wirkt Cholin in Konzentrationen bis 1 : 100.000, wenn der Darm in normaler Ringerlösung aufgehängt ist. Am chlorveramten Darm wirkte Cholin in einer Verdünnung 1 : 50.000. Die Schwellendosis der Cholinlösung beträgt 1 : 100.000.

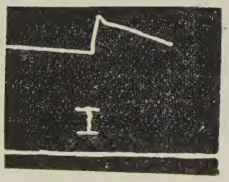

Abbildung 2. 1 ccm Cholinchlorid 1 : 1000 ad 25 ccm Ringer.

Acetylcholin

Acetylcholin ist von *W. Feldberg* und *H. Kwiatkowski* [18]) in der Durchströmungsflüssigkeit beim Durchströmen des isolierten Katzendünndarmes nachgewiesen worden. Es ist demnach experimentell festgestellt worden, dass Acetylcholin das physiologische Hormon der Darmbewegung ist un nicht Cholin, das 1000 mal weniger wirksam ist. Acetylcholin ist ein wenig beständiger Stoff, der nur in fester Form haltbar ist, nicht in Lösung. Acetylcholin

wird leicht duch eine Blutesterase (Cholinesterase) in das weniger wirksame Produkt Cholin verseift.

Der isolierte Meerschweinchendarm reagiert auf Acetylcholinkonzentrationen 1 : 10 Millionen bis 1 : 100 Millionen mit Zunahme des Darmtonus und verstärkten Pendelbewegungen, wenn der Darm in normaler Ringerlösung sich befindet. In chlorarmer Lösung wirkt nach unseren Untersuchungen Acetylcholin in Konzentrationen 1 : 100.000 bis 1 : 1 Million. Die Schwellendosis beträgt 1 : 10 Millionen.

Abbildung 3. 1 ccm Acetylcholin 1 : 100.000 ad 25 ccm Badflüssigkeit.

Histamin

(Imidazolyläthylamin)

Histamin kontrahiert die glatte Muskulatur des Meerschweinchendarmes. Der isolierte aufgehaengte Meerschweinchendarm reagiert noch gut auf Konzentrationen von 1 : 250 Millionen Histamin-Chlorhydrat und stellt nach *Guggenheim, M.* und *Löffler, W.*[10]) eine sehr empfindliche Methode zum Nachweis von Histamin dar.

Die Intoxikation beim Darmileus wurde von vielen Forschern auf eine Histaminvergiftung zurückgeführt, doch wird diese Intoxikationstheorie, die durch Resorption von Histamin aus dem Darm erfolgen soll, von *Wangensteen*[2]) und von anderen Untersuchern abgelehnt. Deshalb war es sehr interessant festzustellen, ob sich der chlorverarmte Darm auf Histamin zusammenzieht oder nicht. Wenn Histamin eine der Grundursachen beim Ileus sein soll, so müsste man erwarten, dass Histamin auf den chlorveramten Darm nur in grossen Konzentrationen wirksam wäre oder, dass eine Wirkung vollständig ausbleiben müsste.

In der folgenden Kurve sieht man die Wirkung von Histamin in der Konzentration von 1 : 500.000. Der Darm zeigt eine Tonuszunahme, jedoch ohne Pendelbewegungen zu zeigen. Die Schwellengrenze beträgt 1 : 1.000.000 Badflüssigkeit.

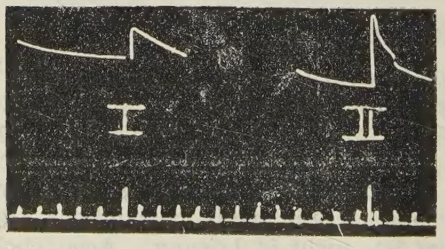

Abbildung 4. Kurve I. 0,5 ccm Histamin 1 : 10.000 ad 25 ccm Badflüssigkeit.
Kurve II. 0,5 ccm Esmodil ad 25 ccm Badflüssigkeit.
Badkonzentration 1 : 4 Millionen.

Esmodil *)

Esmodil, ein Cholinderivat, wurde erst im vorigen Jahr von *Westphal*[22]) synthetisch dargestellt nnd ist chemisch Trimethylmethoxypropenylammoniumbromid. Pharmakologisch ist Esmodil eine vagotrope Substanz, deren Wirkung einer allgemeinen Erregung der parasympathischen Nervenendigungen entspricht. An erster Stelle steht seine Wirkung auf die Darmmotilität, welche zuerst am Kaninchen untersucht wurde. Am Kaninchendünndarm in situ erzielt man mit 0,05-1 mg pro kg intravenös sofort einsetzenden Speichelfluss und Darmentleerungen. Am isolierten Kaninchendünndarm erreicht man durch Zufuegen von 0,001 mg zu 100 ccm Ringerlössung eine deutliche Tonuszunahme und Peristaltikerhöhung Bei 0,2 mg pro kg intravenös tritt der Tod unter starker Dyspnoe und Bradykardie ein. Bei subcutaner Injektion beträgt die tödliche Dosis 5 mg/kg.

Ein staerkerer Einfluss auf den Blutdruck im Sinne einer Blutdrucksenkung ist nur bei intravenöser Verabreichung festzustellen, doch gleicht sich der Blutdruckabfall schnell wieder aus. Von praktischer Bedeutung ist die von *Hecht*[22]) gefundene Faehigkeit des Esmodils, die Darmwirkung von Atropin vollstaendig rückgaengig zu machen. Dieses Ergebnis ist besonders wichtig fuer solche Faelle, die vor operativem Eingriffen mit Atropin behandelt wurden.

Klinisch zeigte sich eine peristaltikanregende Wirkung bei den verschiedenen Darmatonien nach intramuskulaerer Injektion innerhalb 15—30 Minuten. Benutzt werden Esmodillösungen in Ampullen, welche eine 3 promillige isotonische waessrige Lösung enthalten.

Von den Gedanken ausgehend, dass Esmodil auch fuer die glatte Muskulatur einer postoperativ gelaehmten Harnblase erregend wirken muesste, hatte *Bolle*[23]) in den allermeisten Faellen von postoperativen Harnverhaltungen mit Esmodil prompte Wirkung erzielt.

Wir untersuchten die Wirkung von Esmodil am isolierten Meerschweinchendarm sowohl in normaler Ringerlösung als auch in chlorarmer. In normaler Ringerlösung konnte mit Esmodil in einer Verduennung 1 : 100 Millionen eine deutliche Zunahme des Tonus und der Pendelbewegungen erzielt werden. Auf isolierte Darmstuecke, die 3—5 Stunden in chlorarmer Badfluessigkeit aufbewahrt waren, war ebenfalls eine deutliche erregende Wirkung festzustellen (siehe Kurve 4), jedoch betrug seine Schwellengrenze 1 : 5 Millionen bis 1 : 10 Millionen Mit einer Esmodilverduennung 1 : 1 Million konnten Tonuszunahme und Pendelbewegungen nachgewiesen werden.

Pituglandol

Pituglandol ist beim Menschen bei postoperativer oder peritonitischer Darmparese mit wechselndem Erfolge vielfach ange-

*) In dem Werk der Firma „Bayer" I. G. Farbenindustrie A. G. hergestellt.

wandt worden. *Cloetta* [24]), *Houssay* und *Beruti* [25]) wiesen auf die enterokinetische Wirkung des Pituglandols hin. Nach Injektion von 2 ccm Pituglandol tritt bald Vermehrung der Darmperistaltik und nach 2 Stunden auch Defaekation auf. Unter 200 Faellen erwies es sich in 80% als wirksam. In Uebereinstimmung mit diesen Angaben empfiehlt *Hill* [26]) zur Ueberwindung des postopetiven Schocks auf Grund eines Materials von 800 Laparatomienebenfalls die Anwendung von 1 ccm. nach Beendigung der Operation; alle 3 Stunden wird dann $^1/_2$ ccm. nachgegeben. Auf diese Weise wird die Darmtaetigkeit angeregt und die Blasenentleerung erleichtert, aehnlich wie durch Physostigmin, jedoch ohne die Gefahr deu zentralen Wirkung.

In der letzten Zeit haben *Quigley*, *Highstone* und *Ivy* [27]) die Wirkung von Pituitrin, Pitressin und Pitocin auf die Foerderarbeit des Darmes mit der Bolusmethode an nicht narkotisierten Hunden untersucht. Bei allen diesen Mitteln war die Durchwanderungszeit des Bolus sehr ungleichmaessig, im alfgemeinen aber eher verlaengert.

Krishnan [28]) pruefte die Darmwirkung von intravenoesen Pituitrininjektionen an Katzen in Chloralosenarkose mit der Ballonmethode an ueberlebenden Darmstreifenpraeparaten. Er konnte finden, dass Pituitrin anfaengliche Erregung der Darmbewegungen bewirkt, aber dann langsam hemmt.

Dieselbe Wirkung hat Pitressin.

Pitrocin bewirkt Laehmung nach einer nnr kurzen Erregung. Nach diesen Befunden spricht der Verfasser die Vermutuug aus, dass Hypophysenextract als Erregungsmittel bei Darmlaehmung nicht brauchbar ist.

Wir konnten niemals eine Wirkung von Hypophysenextract auf den chlorarmen Darm finden.

Abbildung 5:
I. 1 ccm. Pituglandol 1 : 1o verdünnt ad 25 ccm Badflüssigkeit.
II. ibid
III. o,5 ccm Pituglandol unverdünnt ad 25 ccm Badflüssigkeit.

Demnach kaeme eine *directe* Pituitrinwirkung aut die Darmmuskulatur nicht in Frage. Eine indirekte Wirkung wäre denkbar, wenn man die Feststellung von van den *Velden*, dass Pituitrin eine Retention von Wasser und Chloriden bewirkt, in Erwaegung zieht. Es waere also moeglich, die Hypochloraemie beim Ileus durch fruehzeitige Injektionen von Hypophysenextracten (Pituglandol) zu verhindern.

Doryl

Doryl [30]) ist ebenfalls ein reines vaguserregendes Mittel

und ist chemisch Carbaminoylcholinchlorid, (früher Lentin). Es ist ein äusserst beständiger Stoff, der durch Erhitzen nicht verändert wird. Schon in sehr geringen Dosen ist eine therapeutische Wirkung zu erzielen. Das Indikationsgebiet ist ein mannigfaltiges. Das Wirkungsbild entspricht einer algemeinen Erregung der parasympathischen Nervenendigungen. Wegen seiner miotischen Wirkung am Auge wlrd es bei der Glaukombehandlung angewandt. Durch seine herzhemmende Wirkung ist Doryl bei den Anfällen von paroxysmaler Tachykardie indiziert. Seine blutdrucksenkende Wirkung ist bei verschiedenen Formen der Hypertonie therapeutisch ausschlagend. *Schulze* 31) berichtet von vielen Fällen in denen durch Doryl ein Ausbruch von Eklampsie verhütet, bezw. abgeschwächt werden konnte. Der Blutdruck fällt dabei stark ab. Gleichzeitig hat *Schulze* 32) beobachten können, dass bei diesen Patientinen spontan Blasenentleerung auftritt. Er konnte mit subcutanen Injektionen von 0,25 mg. Doryl die Harnverhaltung im Wochenbett und nach gynäkologischen Operationen bekämpfen.

Infolge seiner sekretionssteigernden und peristaltikfördern-Wirkung wird Doryl bei allen atonischen Zuständen des Magen-Darmapparates sehr empfohlen.

Die schnellste Wirkung tritt nach subcutaner Verabreichung ein, jedoch wird Doryl auch per os oder als Suppositorium gut resorbiert.

Am isolierten Kaninchendünndarm erreicht man mit Doryl-Ringerlösung 1 : 250 und 1 : 100 Milliarden deutliche Peristaltiksteigerung.

Wir untersuchten die Wirkung von Doryllösungen am isolierten Meerschweinchendarm, den wir in chlorarmer Lösung aufbewahrten.

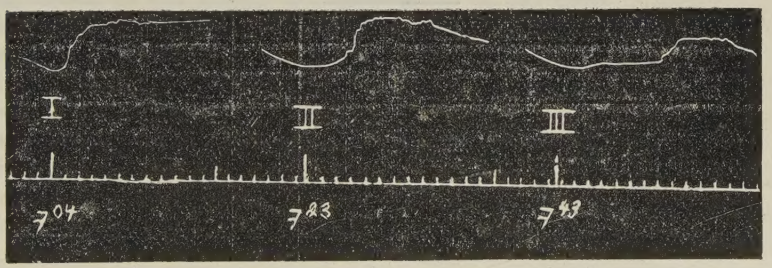

Abbildung 6:

I zeigt die Wirkung von Doryl in einer Konzentration von 1 : 3 Millionen nach 4 Stunden Aufbewahrung des Darmes in chlorarmer Lösung. Vor Zufügung der Doryllösung zur Badflüssigkeit zeigte der Darm keine Zeichen von Pendelbewegung. Nach Zugabe von Doryl sieht man Tonussteigerung und deutliche Pendelbewegung.

II. zeigt die Wirkung einer Konzentr. der Badflüssigkeit 1 : 5o Mil. Doryl.

III. Lösung 1 ; 1oo Millionen. (Die Schwellengrenze von Doryl beträgt Lösung 1 ; 1 Milliarde.

Zu bemerken ist, dass wir mit Dorilloesungen stets noch Wirkungen bei dem in chlorarmer Loesung befindlichen Darm erzielen konnten, wenn die anderen Mittel versagten. Von allen untersuchten Mitteln war die Zunahme des Darmtonus und der Pendelbewegungen von Doryl auf den chlorarmen Darm am stärksten ausgeprägt.

Zusammenfassung

1. *Es wurde die Wirkung, sowie die jeweilige Konzentrationsbreite peristaltikerregender Mittel (Cholin, Acetylcholin, Pituglandol, Histamin, Esmodil und Doryl) auf den chlorverarmten Meerschweinchendünndarm untersucht.*

2. *Es wurde festgestellt, dass Cholin, Acetylcholin, Histamin, Esmodil und Doryl* **auch ohne Chlorersatz** *eine Wirkung zeigten.*

3. *Am stärksten vor allen Mitteln wirkte Doryl. Schon mit Lösungen von* 1:10 *bis* 1:100 *Millionen konnten bei dem chlorverarmten Darm regelmässige Pendelbewegungen erzeugt werden.*

4. *Ausserdem wurde experimentell versucht, eine Erklärung zu finden, warum Physostigmin und Prostigmin auf den chlorverarmten Darm nicht wirken.*

5. *Der in chlorarmer Physostigmin-Ringerlösung aufbewahrte Darm sondert Acetylcholin ab, jedoch viel weniger als der in normaler Physostigmin-Ringerlösung aufbewahrte Darm.*

6. *Die mit Essigsäure angesäuerte chlorarme Physostigmin-Ringerlösung, in der der Darm aufbewahrt war, sondert am meisten Acetylcholin ab, welches biologisch am Blutegelmuskel ausgewertet wurde.*

Literatur

1. Reid: J. Of Physiol. 28, 241, (1902)
2. Prather, Nelson und Bliss jr.: Journ. amer. pharmaceut. asso. 20, 1291—1303 (1931)
3. Sshnohr; C. r. Soc. Biol. Paris, 110, 1113—1117 (1932)
4. Colombi und Sacchi: Fisiol. e. Med. 4. 120—127 (1933)
5. Kin: Keijo I, Med. 4, 76—88 (1933)
6. Ochsner, Alton, Gage und Cutting: Arch. Surg. 27, 742—770 (1933)
7. Ruding: Arch. internat. Pharmacodynamie, 48, 63—84 (1934)
8. Hadden und Orr: Surg. etc. 37, 465 (1923) Weitere Literatur Dreyer und Tsung: Journ. of. Pharmakol. 36, 629, (1919) Johnston und Hadden: Surg. etc. 52, 941 (1931)
9. Constantini und Ballarin: Boll. Soc. Ital. Biol. sper. 9, 1029—1032 (1934
10. Castleton: Amer. J. physiol. 107, 641—646 (1934)
11. Pagliani: Clin. Chir. Nr. 7, 645—660 (1931)
12. Binet, Viala und Burnstein: Paris med. 374—376 (1934)
13. Eggs: D. Z. f. Chir. Bd. 239, 692, (1934)
14. Beckmann: M. M. W. 48, (1928) Verh. Dtsch. Ges. f. Inn. Med. 250, 283 (1927) Z. f. Exp. Med, 66, 702 (1929)
15. Eitel und Löser: D, Z, f. Chir. Bd. 243, 781—791 (1934)
16. Minz: Arch. f. exper. Path. 168, 292 (1932)
17. Le Heux: Pflüg. Arch. 173, 8 (1919); 179, 177 (1920); 190, 280, 301, (1921)
18. Feldberg, W. und Kwiatkowski, H.: Pflüg, Arch. 214, 333, (1934). Weitere Literatur über Acetylcholin: Loewe, O. und Navratil, E. Pflüg Arch. 214, 689, (1926) Plattner, F. und Hintner, H. Pflüg, Arch. 225, 19 (1930) Engelhart, E. und Loevi, O.; Arch. f. exp. Path. 150, 1 (1930) Ammon, R, Pflüg. Arch. 233, 486 (1933)
19. Velhagdn jr.: Arch. f. exp. Path. 161, 679 (1931).
20. Guggenheim, M. und Löffler, W.: Biochem. Z. 72, 303 (1916)
21. Wangensteen, D. H. und Chunn, S. St.: Arch. Surg. 16, 1242 (1928)
22. Hecht: Kli. Wo. Nr. 27, 957 (1935)
23. Bolle, W.: D. m. W. Nr. 33, 1316 (1935)
24. Cloetta: D. med, W. Nr. 26, 282 (1914)
25. Houssey und Beruti: La pr. med. Nr. 6 (Zit. nach Cloeta 24)
26. Hill: The Bost med. and Surg. I. (1913)
27. Quigley, Highstone und Ivi: I. of. Pharmakol. 51, 308—320 (1934)
28. Krishnan, B. T.; Indian II med. Res. 22, 161—164 (1934)
29. van den Veleen: B. Kl. W. Nr. 45 (zit. nach Cloeta 24)
30. Literatur über Doryl:
    Kreitmair, H. Arch. f. exp. Path. Bd: 164, 346 (1932)
    Nöll, H. Arch. f. exp. Path. Bd. 167, 159 (1932)
    Velten, W., Arch. f. exp. Path. Bd. 169, 223 (1933)
31. Schulze: Zentralblatt f. Gynäkol. 43, 2603 (1932)
32. Schulze: M, m, W, 34, 1358 (1935),

Lebenslauf

Am 19. Maerz 1912 wurde ich in Nöua-Sulita (Rumaenien) geboren. Nach vierjaehrigen Besuch der Volksschule in Cernauti (Rumaenien) wurde ich in das dortige Maedchen-Gymnasium aufgenommen, wo ich im Sommer 1929 mein Abitur bestand. Im Winter 1929/30 begann ich in Koenigsberg i. Pr. mein erstes medizinisches Semester. Im Sommersemester 1930 immatrikulierte ich mich in Berlin, wo ich im Sommer 1932 mein Physikum bestand. Ich blieb dann an der Berliner Fakultät bis zum Frühjahr 1934, dann setzte ich mein Studium in Freiburg i. Br. fort, wo ich am 23. Dezember 1935 mein Staatsexamen bestand.

Meine akademischen Lehrer waren: Aschoff, Bergmann, Beringer, Bessau, Bohnenkamp, von Eicken, Fick, Jannssen, Kahler, Löhlein, Marchionini, v. Möllendorf, Nernst, Rehn, Rössle, Sauerbruch, Schlenk, Schneider, Stühmer, Trendelenburg, Wagner, Ziegler.